

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-120072

(43)Date of publication of application : 21.04.1992

(51)Int.Cl.

C07D403/12
A61K 31/505
A61K 31/505
C07D239/34
C07D239/36

(21)Application number : 02-239101

(71)Applicant : MEIJI SEIKA KAISHA LTD

(22)Date of filing : 11.09.1990

(72)Inventor : SHIDARA NAGANORI

KATANO KIYOAKI

OGINO HIROKO

NAGURA JUN

OSADA NAOMI

KONNO FUKIO

MACHINAMI TOMOYA

TSURUOKA TAKASHI

(54) ANGIOTENSIN II ANTAGONISTIC PYRIMIDINE DERIVATIVE

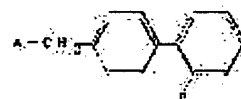
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I {A as formula II [R¹, R² and R³ are H, halogen, 1-6C alkyl or phenyl; X is -O-, -NH- or -S(O)_n- (n is 0-2)] or formula III; B is -COOR⁴ (R⁴ is H, 1-4C alkyl, etc.) or formula IV} and salts thereof.

EXAMPLE: 2, 4-Dimethyl-6-[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methoxypyrimidine.

USE: A hypotensive agent having powerful angiotensin II antagonistic action.

PREPARATION: A compound expressed by formula V is reacted with a biphenyl derivative expressed by formula VI (Y is halogen or sulfonyloxy; B' is -COOR⁵, etc.) in the presence of a base in an organic solvent, e.g. N,N-dimethylformamide or a mixed solvent thereof and water



I



II



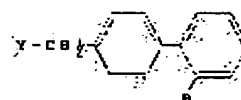
III



IV



V



VI

to afford the compound expressed by formula I.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A) 平4-120072

⑤ Int. Cl.⁵C 07 D 403/12
A 61 K 31/505

識別記号

ABN
ABU

庁内整理番号

8829-4C
7252-4C
7252-4C※

④ 公開 平成4年(1992)4月21日

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全10頁)

④ 発明の名称 アンジオテンシンⅡ拮抗性ピリミジン誘導体

② 特 願 平2-239101

② 出 願 平2(1990)9月11日

⑦ 発 明 者 設 楽 永 紀 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

⑦ 発 明 者 片 野 清 昭 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

⑦ 発 明 者 荻 野 裕 子 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

⑦ 発 明 者 名 倉 純 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品
総合研究所内

⑦ 出 願 人 明治製菓株式会社 東京都中央区京橋2丁目4番16号
最終頁に続く

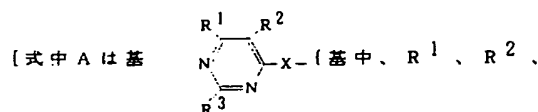
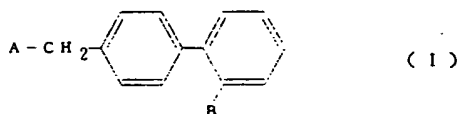
明 細 書

1. 発明の名称

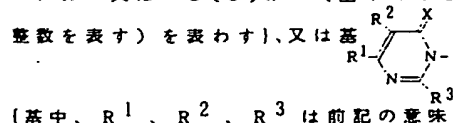
アンジオテンシンⅡ拮抗性ピリミジン誘導体

2. 特許請求の範囲

1. 一般式(I)



R³ は同一でも異なってもよく水素
原子、ハロゲン原子、炭素数1～6の低級アル
キル基又はフェニル基を表わし、Xは-O-、
-NH-又は-S(O)_n- (基中 n は 0～2 の
整数を表す)を表わす)、又は基



を表わし、Xは=O、=NH又は=S(O)_n(基
中 n は 0～2 の整数を表わす)を表わし、Bは
基-COOR⁴(基中 R⁴ は水素原子、炭素数1
～4の低級アルキル基、基-CH₂OOCOC(CH₃)₃
を表わす)又は基



を表わす。)で表わ
されるピリミジン誘導体及び薬理学的に許容され
るそれらの塩。

2. 2,4-ジメチル-6-[2'-(1H-テトラゾール-5-
イル)ビフェニル-4-イル]メトキシピリミジン及
びその薬理学的に許容される塩。

3. 2-エチル-4-メチル-6-[2'-(1H-テトラゾ
ール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メトキシピリミ
ジン及びその薬理学的に許容される塩。

4. 4-メチル-2-n-プロピル-6-[2'-(1H-テトラ
ゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メトキシピリ
ミジン及びその薬理学的に許容される塩。

5. 2-n-ブチル-4-メチル-6-[2'-(1H-テトラ
ゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メトキシピリミ
ジン及びその薬理学的に許容される塩。

6. 2,4-ジメチル-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-6-オン及びその薬理学的に許容される塩。

7. 2-エチル-4-メチル-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-6-オン及びその薬理学的に許容される塩。

8. 4-メチル-2-n-プロピル-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-6-オン及びその薬理学的に許容される塩。

9. 2-n-ブチル-4-メチル-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-6-オン及びその薬理学的に許容される塩。

10. 請求項1記載の一般式(I)で示されるピリミジン誘導体及び薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分とする血圧降下剤。

11. 請求項2～9に記載の化合物から選ばれたピリミジン誘導体及びその薬理学的に許容される塩を有効成分とする血圧降下剤。

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー 32巻、466,898,1366ページ(1989年)にはアンジオテンシンⅡの構造に類似のペプチド性のアンジオテンシン受容体拮抗剤の報告がある。また、特開昭62-240683にはイミダゾピリミジン誘導体が、特公昭63-64428及び特開昭63-23868には置換イミダゾール誘導体が、特開平1-287071には置換ピロール、ピラゾール、トリアゾール誘導体が非ペプチド性アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤として開示されている。

(本発明が解決しようとする課題)

本発明はペプチド性の受容体拮抗剤にみられるアゴニスト作用が無く、前述した非ペプチド性のアンジオテンシンⅡ拮抗活性を向上しさらには人体に安全な血圧降下剤を供給することを目的とした。

(課題を解決するための手段)

本発明者等は前記の問題点を解決すべく研究を重ねた結果、ある種のピリミジン誘導体が強いアンジオテンシンⅡ拮抗作用を有し、動物モデルで

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はアンジオテンシンⅡに対する拮抗作用を有するピリミジン誘導体に関するものであり、更にはそれらの少なくとも一種を有効成分として含有する、高血圧の治療や予防に有効な血圧降下剤に関するものである。

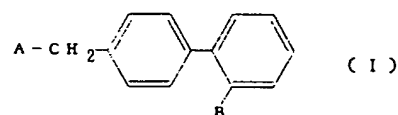
(従来の技術)

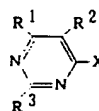
アンジオテンシンⅡはアンジオテンシン変換酵素によりアンジオテンシンⅠより誘導されるホルモンであるが、ラットや犬やヒトのような哺乳動物においては強力な昇圧物質であり、高血圧の原因物質の一つとされている。従ってアンジオテンシン変換酵素の阻害剤や、アンジオテンシンⅡの受容体における拮抗剤は高血圧や鬱血性の心不全の治療薬としての効果が期待できる。前者の例としてはカプトプリルやエナラプリルが既に臨床で使用されている。後者の作用を持つ血圧降下剤は未だ臨床では使用されていないが、サーキュレーション・リサーチ誌29巻673ページ(1971年)、

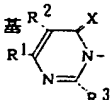
の血圧降下作用を示すことを発見して本発明を完成させた。

(化合物の定義)

本発明は次の一般式(I)

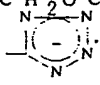


[式中 A は基  (基中、R¹、R²、R³ は同一でも異なっていてよく水素

原子、ハロゲン原子、炭素数1～6の低級アルキル基、またはフェニル基を表わし、Xは-O-、-N-又は-S(O)_n- (基中nは0～2の整数を表わす)を表わす)、又は基 

(基中、R¹、R²、R³ は前記の意味を表わし、Xは-O、-NH又は-S(O)_n (基中nは0～2の整数を表わす)を表わし、Bは基-COO R⁴ (基

中 R^4 は水素原子、炭素数1~4の低級アルキル基、基 $-CH_2OCC(CH_3)_3$ を表わす)

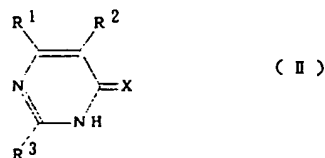
又は基  H^{*}を表わす。) で表わされ

るピリミジン誘導体及び薬理学的に許容されるそれらの塩に関するものであり、またそれらの少なくとも一種の化合物を有効成分として含有する高血圧の治療や予防に有効な血圧降下剤に関するものである。

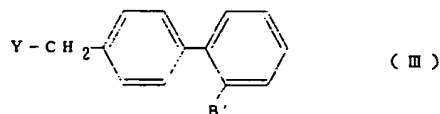
一般式〔I〕で表わされる化合物のA部分の R^1 、 R^2 、 R^3 の置換基としては、例えば水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子およびメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどの炭素数1~6の低級アルキル基、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチルなどのハロゲン原子が置換した炭素数1~6の低級アルキル基又はフェニル基などが挙げられる。さ

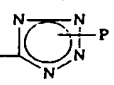
種々の方法で製造することができるが、主に次のAまたはBの方法により合成される。

A法：一般式(II)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ意味を表わし、XはO、NHまたはSを表わす)で表わされる化合物と式〔III〕



〔式中、Yはハロゲン原子またはスルホニルオキシ基を示し、B'は $-COOR^5$ (R^5 は前記と同じ意味を表わす)、又は基  (Pはテトラゾールの保護基又は水素原子を表わす)〕で表わされるビフェニル誘導体を反応に関与しない溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミ

らにB部位の R^4 の置換基としては、例えば水素原子およびメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなどの炭素数1~4の低級アルキル基、又は基 $-CH_2OCC(CH_3)_3$ などが挙げられるが、いずれの場合にもこれらに限定されるものではない。また、本発明の化合物には硫黄原子に由来する立体異性体、およびテトラゾール環に由来する互変異性体の存在が可能であるが、それらいずれの異性体も包含される。

本発明の化合物の薬理学的に許容される塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられる。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩などの無機塩およびトリエチルアミン塩、ピリジン塩、エタノールアミン塩などの有機アミン塩ならびにリジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸塩が挙げられる。

〔化合物の合成〕

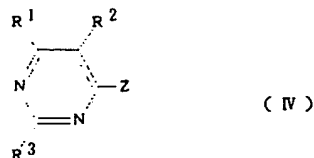
本発明の一般式(I)の化合物またはその塩は

ド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒中あるいはこれらの溶媒と水との混合溶媒中、塩基存在下、 $-30 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好適には $10 \sim 100^\circ\text{C}$ の反応温度で30分~24時間反応させ、更に必要に応じて保護基を脱離させることにより前記一般式〔I〕($n=0$)で表わされる化合物を得ることができる。反応は通常1~6時間で完結する。

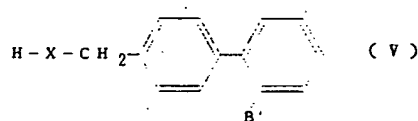
上記の化合物〔III〕のYの置換基としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基などのアリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。また、上記縮合反応に用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、

水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化金属、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機アミンなどが挙げられる。又、B'中のテトラゾールの保護基としてはトリチル基等が挙げられる。

B法：一般式(IV)



(式中、R¹、R²、R³は前記と同じ意味を表わし、Zはハロゲン原子あるいはニトロ基を表わす)で表わされる化合物と式(V)



(式中、B'は前記と同じ意味を表わし、XはO、NHまたはSを表わす)で表わされるビフェニル誘導体のそのものあるいはその反応性の塩を

タ過ヨウ素酸ナトリウム、N-ブロモサクシニミド、tert-ブチルヒドロパーオキシド、二酸化マンガンなどが挙げられる。

前記一般式[II]および[IV]で示されるピリミジンあるいはピリミドン誘導体は公知の方法、例えば、薬学雑誌87巻955頁(1967年)、ペリヒテ35巻1575頁(1902)に記載の製造法に準じて合成することができる。また、前記一般式[III]および[V]で示されるビフェニル誘導体は公知の方法(WO-89/06233号公報参照)に準じて合成される。

(発明の効果)

本発明に係る一般式[I]の新規化合物は、以下に述べる薬理試験および毒性試験からも明らかに強いアンジオテンシンII拮抗作用を有し、高血圧の治療及び予防に用いる血圧降下剤として有用である。

実験例

次に本発明の化合物について試験例、製剤例および実施例を挙げて詳しく説明する。これらの例

前記A法と同様の反応条件で反応させることにより、同じく一般式(I)(n=0)で表わされる化合物を得ることができる。上記化合物(V)の反応性の塩としては、例えばナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属塩が挙げられる。

一般式(I)(n=1)で表わされるスルホキシド化合物および一般式(I)(n=2)で表わされるスルホン化合物は、上記反応で得られた一般式(I)(n=0)の化合物またはその塩を酸化することにより得ることができる。

この酸化反応は、例えばベンゼン、クロロホルム、メチレンクロライド、メタノール、エタノール、酢酸、ギ酸、水あるいはこれらの混合溶媒中、n=1の場合には1~2当量、好ましくは1~1.2当量の酸化剤を用いて、またn=2の場合には2~3当量、好ましくは2~2.5当量の酸化剤を用いて、-40℃~60℃、好ましくは-20℃~室温で、5分~6時間で終了する。この際使用される酸化剤としては、例えば過酢酸、過酸化水素、トリフルオロ過酢酸、メタクロロ過安息香酸、メ

は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で種々の変形および修正が可能であることは言うまでもない。なお、以下の実施例中のNMRデータは400MHz NMRによる測定データを用い、TMSを基準としたδ値(ppm)を示した。

A. 薬理試験

(1) 摘出血管平滑筋におけるアンジオテンシンII収縮抑制作用

体重2.5~3.0kgの雄性家兎より常法に従い胸部大動脈ラセン標本を作成し、この標本を通気し37℃に保温した栄養液を満たしたマグヌス管内に懸垂した。あらかじめ標本にアンジオテンシンII 3×10^{-9} Mを数回適用して、安定したアンジオテンシンIIの収縮反応を得、その最大値を記録した。次に、 10^{-5} Mあるいは 10^{-6} Mの被験化合物を5分間投与した後アンジオテンシンII 3×10^{-9} Mを適用した場合の収縮反応を測定し、被験化合物投与前と投与後のアンジオテンシンII収縮反応を比較して収縮抑制率を算出した。その結果を第1表に

示す。

第 1 表

| アンジオテンシンⅡ収縮抑制率(%) | | |
|-------------------|------------|------------|
| 化合物の濃度 | $10^{-5}M$ | $10^{-6}M$ |
| 実施例3の化合物 | 100 | 56.6 |
| 実施例4の化合物 | 100 | 67.0 |
| 実施例7の化合物 | 94.4 | 51.1 |
| 実施例8の化合物 | 100 | 71.1 |
| 実施例11の化合物 | 73.6 | 46.7 |
| 実施例12の化合物 | - | 100 |

(2) 単回投与による毒性試験

ddY系マウス雄性5週令(平均体重約20g)に対して、例えば上記家兔摘出大動脈アンジオテンシンⅡ収縮抑制作用の実験に用いた実施例4の化合物をマウスに強制経口投与した。その結果、 $LD_{50} > 1000mg/kg$ で、しかも $1000mg/kg$ で何等特別の症状を示さず低毒性であった。

B. 製剤例

一般式〔I〕で示される化合物ならびにその薬理学的に許容される塩を主成分として含有する血圧降下剤は、主として経口または非経口投与(例えば、筋注、静注、皮下投与、直腸投与、経皮投

与などが挙げられる。

薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1~70重量%、好ましくは5~50重量%濃度である。製剤法の具体例は後記の製剤例に示した通りである。本発明の化合物を用いた血圧降下剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり約0.1~100mg、好ましくは0.5~50mg程度とするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

製剤例1 錠剤

| | |
|--------------|------|
| 実施例7の化合物 | 2.5g |
| 乳糖 | 12g |
| 6%HPCL乳糖 | 8g |
| 馬鈴薯デンプン | 2g |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.5g |
| 計 | 25g |

以上の全量をよく混和して打錠し、錠剤1000個

となど)、好ましくは経口投与することができ、薬剤としては経口または非経口投与に適した種々の剤形で使用される。例えば、その用途に応じて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠などの経口剤、注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤などのいずれかの製剤形態に調製することができる。これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加物としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウ

を製造する。

製剤例2 カプセル剤

| | |
|--------------|------|
| 実施例7の化合物 | 2.5g |
| 乳糖 | 18g |
| 馬鈴薯デンプン | 4g |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.5g |
| 計 | 25g |

以上の全量をよく混和し、硬カプセルに充填し、カプセル剤1000カプセルを製造する。

製剤例3 注射剤

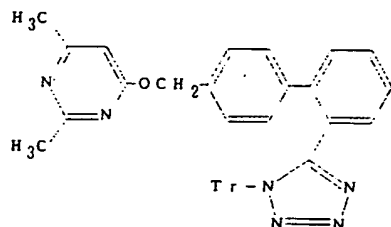
| | |
|----------|--------|
| 実施例8の化合物 | 0.5g |
| ブドウ糖 | 7g |
| 注射用蒸留水 | 適量 |
| 全量 | 1000ml |

実施例8の化合物とブドウ糖を注射用蒸留水に溶解し、全量を1000mlとし、これをガラスフィルターで濾過したのち、1mlずつアンプルに分注し、1000本のアンプル製剤とする。

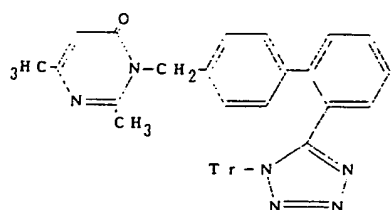
C: 合成例

実施例 1

2,4-ジメチル-6-(2'-(トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メトキシピリミジン



水素化ナトリウム27mgを乾燥したN,N-ジメチルホルムアミド(以下DMFと略す)5mlに懸濁し、2,6-ジメチル-(3H)-4-ピリミジン124mg及びDMF 5mlを氷冷下に加え20分間攪拌する。次いでこの反応液に4'-ブロモメチル-2-(トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)ピフェニル613mgを乾燥したDMF 10mlに溶解して加え、室温でさらに3時間攪拌する。DMF留去後、水20mlを加え、酢酸エチル30mlで3回抽



実施例1の反応物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製においてクロロホルム:メタノール=50:1溶出部より標記化合物279mgを得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 2.27(3H,s), 2.28(3H,s),
5.15(2H,s), 6.30(1H,s),
6.90(6H,m), 6.96(2H,d),
7.10(2H,d),
7.23~7.36(10H,m),
7.43~7.52(2H,m),
7.95(1H,dd).

FDMS(m/z): 601(M+1)⁺

実施例 3

2,4-ジメチル-6-(2'-(1H-テトラジ-

出する。酢酸エチル抽出層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより2成分を得る。その内、クロロホルム溶出部より標記化合物186mgを得る。

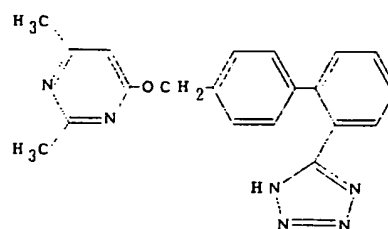
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 2.40(3H,s), 2.61(3H,s),
5.31(2H,s), 6.36(1H,s),
6.90(6H,m),
7.12~7.53(16H,m),
7.95(1H,dd).

FDMS(m/z): 601(M+1)⁺

実施例 2

2,4-ジメチル-1-[(2'-(トリフェニルメチル)テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-6-オン

ル-5-イル)ピフェニル-4-イル)メトキシピリミジン



実施例1の化合物180mgをメタノール5mlに溶解し5N HCl 0.1mlを加え室温にて3時間攪拌する。メタノール留去後クロロホルム100mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順に洗浄し無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しクロロホルム:メタノール=9:1溶出部より標記化合物58mgを得る。

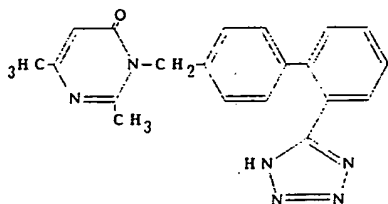
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 2.15(3H,s), 2.33(3H,s),
5.40(2H,s), 6.41(1H,s),
7.06(2H,d), 7.23(2H,d).

7.44(1H,dd), 7.53(1H,dt),
7.61(1H,dt), 7.95(1H,dd).

FDMS(m/z): 359(M+1)⁺

実施例 4

2,4-ジメチル-1-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-6-オン



前記実施例 3 と同様に実施例 2 の化合物 250mg を同様に処理し標記化合物 85mg を得る。

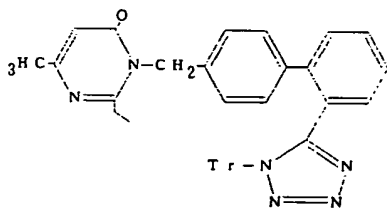
¹H-NMR(CDCl₃) δ 2.17(3H,s), 2.41(3H,s),
5.20(2H,s), 6.13(1H,s),
7.07(2H,d), 7.13(2H,d),
7.43(1H,dd), 7.53(1H,dt),
7.61(1H,dt), 7.93(1H,dd).

6.36(1H,s), 6.90(6H,m),
7.11~7.52(16H,m),
7.94(1H,dd).

FDMS(m/z): 615(M+1)⁺

実施例 6

2-エチル-4-メチル-1-[(2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-6-オン



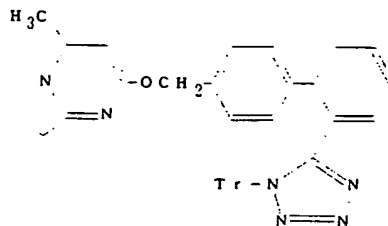
実施例 5 の反応物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製において n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 溶出部より標記化合物 275mg を得る。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.13(3H,t), 2.28(3H,s),
2.51(2H,q), 5.18(2H,s),

FDMS(m/z): 359(M+1)⁺

実施例 5

2-エチル-4-メチル-6-(2'-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メトキシピリミジン



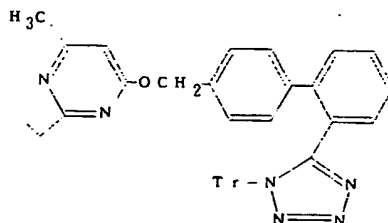
前記実施例 1 と同様に、水素化ナトリウム 41mg、2-エチル-6-メチル-(3H)-4-ピリミドン 212mg 及び 4'-プロモメチル-2-(トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル 941mg から 2 成分を得る。その内 n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 溶出部より標記化合物 395mg を得る。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.35(3H,t), 2.40(3H,s),
2.86(2H,q), 5.32(2H,s),
6.29(1H,s),
6.88~6.96(8H,m),
7.09(2H,d),
7.22~7.36(10H,m),
7.42~7.52(2H,m),
7.93(1H,dd).

FDMS(m/z): 615(M+1)⁺

実施例 7

2-エチル-4-メチル-6-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メトキシピリミジン



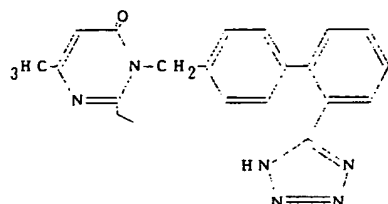
前記実施例 3 と同様に実施例 5 の化合物 360mg をアセトン 10ml に溶解した後、同様に処理し標記化合物 187mg を得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.26(3H, t), 2.29(3H, s),
2.71(2H, q), 5.47(2H, s),
6.43(1H, s), 7.17(2H, d),
7.40(2H, d), 7.43(1H, dd),
7.56(1H, dt), 7.61(1H, dt),
8.14(1H, dd).

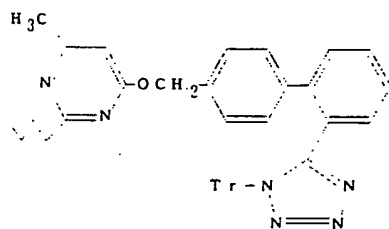
EIMS(m/z): 372(M⁺)

実施例 8

2-エチル-4-メチル-1-[(2'-(1H-テ
トラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メ
チル]ピリミジン-6-オン



実施例 6 の化合物 270mg をアセトン 10ml に溶解し
5 N HCl 0.1ml を加え室温にて 3 時間攪拌する。
アセトンを留去後、反応液を 5 N NaOH で pH を 13 に



前記実施例 1 と同様に、水素化ナトリウム 53mg、
2-n-ブチル-6-メチル-(3H)-4-ピリ
ミドン 332mg 及び 4'-ブロモメチル-2-(トリ
フェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェ
ニル 1.23g から 2 成分を得る。その内 n-ヘキサ
ン：酢酸エチル = 9 : 1 溶出部より標記化合物
723mg を得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 0.96(3H, t),
1.37~1.48(2H, m),
1.76~1.85(2H, m),
2.39(3H, s), 2.83(2H, t),
5.31(2H, s), 6.35(1H, s),
6.90(6H, m),
7.11~7.52(16H, m),

調整し水 2ml を加えてジエチルエーテル 10ml で 2
回洗浄する。次いで 1 N HCl で pH を 4 ~ 5 に調整
し、析出する結晶を濾取し、水及びジエチルエー
テルで洗浄後乾燥することにより標記化合物 135
mg を得る。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 : \text{DMSO}-d_6 = 10 : 1) \delta$

1.22(3H, t), 2.29(3H, s),
2.67(2H, q), 5.28(2H, s),
6.25(1H, s), 7.08(2H, d),
7.14(2H, d), 7.44(1H, dd),
7.49(1H, dt), 7.58(1H, dt),
7.77(1H, dd).

EIMS(m/z): 372(M⁺)

実施例 9

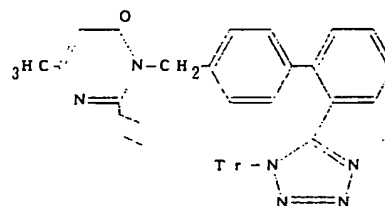
2-n-ブチル-4-メチル-6-(2'-(トリ
フェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェ
ニル-4-イル)メチル]ピリミジン

7.94(1H, dd).

FDMS(m/z): 643(M+1)⁺

実施例 10

2-n-ブチル-4-メチル-1-[(2'-(トリ
フェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェ
ニル-4-イル)メチル]ピリミジン-6-オン



実施例 9 の反応物のシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーによる精製において n-ヘキサン：酢
酸エチル = 3 : 1 溶出部より標記化合物 527mg を
得る。

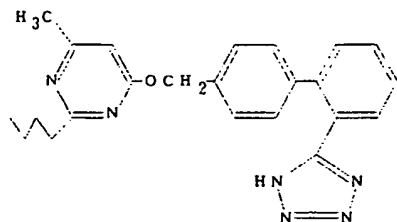
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 0.85(3H, t),
1.23~1.33(2H, m),
1.55~1.65(2H, m),
2.28(3H, s), 2.54(2H, t),

5.19(2H,s), 6.28(1H,s),
6.90~6.96(8H,m),
7.10(2H,d),
7.23~7.36(10H,m),
7.42~7.51(2H,m),
7.92(1H,dd).

FDMS(m/z): 643(M+1)⁺

実施例11

2-n-ブチル-4-メチル-6-[(2'-(1H-
ニテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イ
ル)メトキシピリミジン



前記実施例7と同様に実施例9の化合物710mg
を同様に処理し標記化合物290mgを得る。

¹H-NMR(CDCl₃: DMSO-d₆ = 10:1)δ

を同様に処理し標記化合物175mgを得る。

¹H-NMR(CDCl₃)δ 0.88(3H,t),
1.30~1.41(2H,m),
1.60~1.70(2H,m),
2.21(3H,s), 2.63(2H,t),
5.21(2H,s), 6.10(1H,s),
7.06(2H,d), 7.14(2H,d),
7.43(1H,dd), 7.53(1H,dt),
7.60(1H,dt), 7.96(1H,dd).

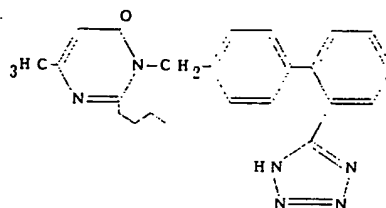
EIMS(m/z): 400(M⁺)

0.96(3H,t),
1.40~1.50(2H,m),
1.80~1.90(2H,m),
2.82(3H,s), 3.27(2H,t),
5.55(2H,s), 6.71(1H,s),
7.14(2H,d), 7.32(2H,d),
7.44(1H,dd), 7.52(1H,dt),
7.59(1H,dt), 7.78(1H,dd).

EIMS(m/z): 400(M⁺)

実施例12

2-n-ブチル-4-メチル-1-[(2'-(1H-
ニテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イ
ル)メチル]ピリミジン-6-オン



前記実施例7と同様に実施例10の化合物510mg

特許出願人 明治製菓株式会社

第1頁の続き

⑤Int.Cl.³C 07 D 239/34
239/36

識別記号

庁内整理番号

6529-4C
6529-4C

| | | | | |
|------|----|-----|------------------|----------------------|
| ⑦発明者 | 長田 | 直美 | 神奈川県横浜市港北区師岡町760 | 明治製菓株式会社薬品 総合研究所内 |
| ⑦発明者 | 紺野 | 不器夫 | 神奈川県横浜市港北区師岡町760 | 明治製菓株式会社薬品 総合研究所内 |
| ⑦発明者 | 町並 | 智也 | 神奈川県横浜市港北区師岡町760 | 明治製菓株式会社薬品 総合研究所内 |
| ⑦発明者 | 鶴岡 | 崇士 | 神奈川県横浜市港北区師岡町760 | 明治製菓株式会社薬品 総合研究所内 |